

Hereditäre maligne Darmtumoren

Epidemiologie, Klinik, Empfehlungen für Abklärung und Therapie

Kolorektale Karzinome (CRC) entstehen sowohl durch genetische Prädisposition als auch durch Umweltfaktoren und deren Interaktion. Fast immer sporadisch auftretend, besteht aber bei etwa einem Viertel der Betroffenen mit CRC eine familiäre Komponente in der Entstehung eines hereditären Darmmalignoms. Zirka 5% der Erwachsenen haben einen erst- oder zweitgradigen Verwandten mit Lynch-Syndrom oder mit einer familiären adenomatösen Polyposis, die mit spezifischen weiteren Risiken assoziiert sind.

TOBIAS EHMANN

SZO 2016; 1: 11–14.



Tobias Ehmann

Die genetische Prädisposition ist nur bei einem kleinen Teil der Patienten der dominierende Faktor. Umwelteinflüsse wie Ernährung, Rauchen, Bewegung und Übergewicht haben bei der Mehrzahl der Betroffenen deutlich mehr Gewicht bei der Entstehung des Darmkrebses (1).

Eine positive Familienanamnese für Darmkrebs ist insgesamt ein häufiges Phänomen in der Allgemeinbevölkerung. In der westlichen Welt berichten 5% der Erwachsenen zwischen 20 und 80 Jahren über eine positive familiäre Belastung für Darmkrebs bei Verwandten ersten oder zweiten Grades (2). Das Lynch-Syndrom («hereditary nonpolyposis colon cancer»; HNPCC) ist die häufigste Ursache des vererbten kolorektalen Karzinoms (CRC). Es ist durch ein deutlich erhöhtes Risiko für ein CRC und ein Endometriumkarzinom wie auch für weitere Malignome charakterisiert. Das HNPCC ist für 2 bis 6% der kolorektalen

Karzinome (CRC) verantwortlich (3). Die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) steht für weniger als 1% der CRC; Screening und Überwachung gemäss Richtlinien wird für beide Entitäten empfohlen.

Verdachtszeichen und Formen erblich bedingter Tumoren

Klinische Verdachtszeichen für das Vorliegen eines erblich bedingten Tumorleidens sind:

- ▲ das Auftreten eines Karzinoms in ungewöhnlich jungem Alter im Vergleich zur üblichen Alterscharakteristik
- ▲ das Auftreten mehrerer Tumore im gleichen Organ oder ein bilaterales Verteilungsmuster in paarigen Organen
- ▲ mehr als ein Primärtumor (egal welchen Typs)
- ▲ eine positive Familienanamnese für den gleichen oder verwandten Tumortyp bei einem oder mehreren Verwandten ersten Grades
- ▲ eine Häufung von Karzinomen in einer Familie
- ▲ das Auftreten eines Karzinoms bei einem oder mehreren Familienmitgliedern in Verbindung mit einer genetischen Anomalie oder einem Geburtsdefekt.

Bei den bekannten familiären Karzinomsyndromen sind mehrere mit dem Auftreten eines kolorektalen Karzinoms assoziiert, unter anderem das adenomatöse und hamartöse Polyposis-Syndrom (familiäre adenomatöse Polyposis, MUTYH-assoziierte Polyposis, juvenile Polyposis, Peutz-Jeghers-Syndrom und andere) sowie das Lynch-Syndrom.

Diese Syndrome werden entweder bei der Abklärung eines einzelnen Patienten oder beim Screening von Familienangehörigen bei Risikosituationen festgestellt. Obwohl der Nutzen von Screening und Überwachung bei diesen Patienten in klinischen Studien nicht

ABSTRACT

Hereditary colorectal cancer

Colorectal cancer results from both genetic and environmental factors and their interaction. Genetic predisposition is the dominant risk factor for a small proportion of individuals; however, environmental factors (including diet, exercise, smoking, and obesity) are stronger risk factors in most people (1).

A family history of colorectal cancer is common among the general population. In the United States, about 5 percent of adults (aged 20 to 79 years) report having a first or second-degree relative with colorectal cancer. Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colon cancer, HNPCC) is the most common cause of inherited colorectal cancer (CRC) (2). It is characterized by a significantly increased risk for CRC and endometrial cancer as well as a risk of several other malignancies. HNPCC accounts for about 2 to 6 percent of colorectal cancers and an increased risk of other cancers as well (3). Familial adenomatous polyposis (FAP) accounts for less than 1 percent of colorectal cancers. Screening and surveillance according to guidelines is recommended.

Keywords: Colorectal Cancer, Lynch syndrome, Familial adenomatous polyposis.

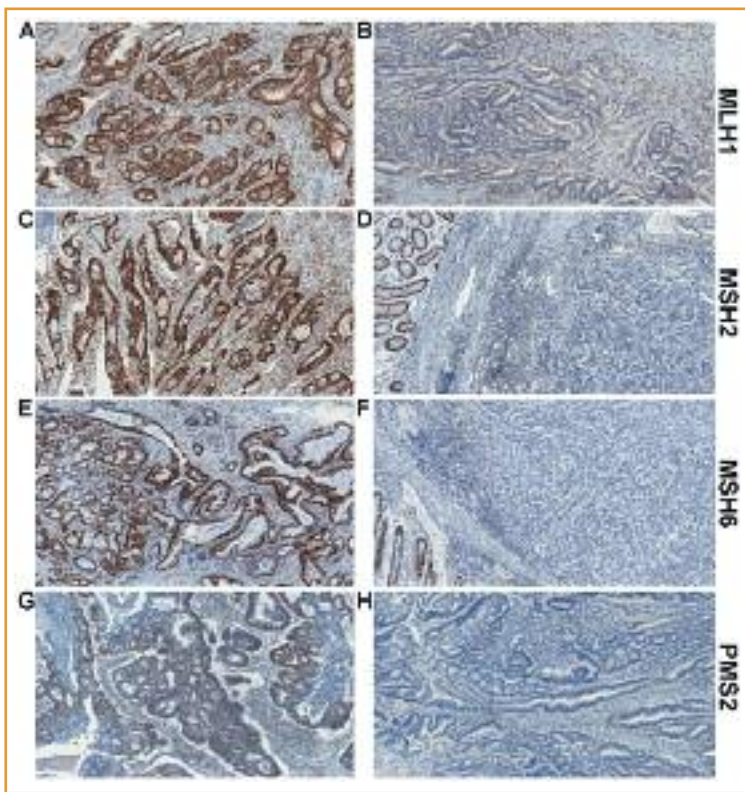


Abbildung 1: Lynch-Syndrom (HNPCC; hereditary nonpolyposis colon cancer): Mutationen in den krebsassoziierten Genen bestimmen den Vorgang der Karzinogenese.

eindeutig belegt ist, erfordert das hohe Karzinomrisiko ein solches Vorgehen, das sich vernünftigerweise auch in den gängigen Richtlinien niederschlägt.

Epidemiologie

Etwa 70 bis 80% der kolorektalen Karzinome sind sporadischer Natur, während 20 bis 30% eine klare hereditäre Komponente der Krebsentstehung aufweisen.

Das Lynch-Syndrom ist das am häufigsten mit dem genetisch assoziierten Auftreten kolorektaler Karzinome vergesellschaftete Syndrom und für rund 3% der neu diagnostizierten kolorektalen Karzinome und 2% der Endometriumkarzinome verantwortlich.

Die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) und ihre Varianten wie Gardner's Syndrom, Turcot's Syndrom und das attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis-Syndrom erklären weniger als 1% der kolorektalen Karzinome. Weitere, seltenere Syndrome werden hier nicht detailliert besprochen.

Lynch-Syndrom (HNPCC)

Das HNPCC (hereditary nonpolyposis colon cancer; Lynch-Syndrom) weist einen autosomal dominanten Erbgang auf und ist mit einem Risiko bei Frauen von 52% und bei Männern von 69% für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms vergesellschaftet. Die mit dem HNPCC verbundenen Karzinome treten bei den Betroffenen in relativ frühem Alter (meist zwischen 30 und 50 Jahren) und in einem medianen Alter von 61 Jahren bei den genetisch positiv getesteten Verwandten auf. Polypen sind zwar nicht häufiger beim HNPCC, haben aber eine erhöhte Tendenz zur malignen Entartung.

Genetik

Die Inaktivierung beider Allele eines der beiden Miss-Match-Repair-Gene (MMR) führt zum fehlerhaften MMR. Patienten mit Lynch-Syndrom haben in der Regel eine Keimbahnmutation für ein Allel des MMR-Gens und das zweite Allel ist durch Mutation, Verlust der Heterozygotität oder durch eine Promotorhypermethylierung, welche zur epigenetischen Unterdrückung führt, inaktiviert. Die Inaktivierung beider Allele des MMR-Gens führt dann in der Zelle zu einer erhöhten Mutationsrate (Genominstabilität), die dem Versagen der Reparaturmechanismen des DNA-Mismatch geschuldet ist, das bei der ganz normalen DNA-Synthese mit Regelmässigkeit auftritt (etwa alle 10^6 Basenpaare). Diese DNA-Mismatches treten vor allem in Regionen repetitiver Nukleotidsequenzen auf, den sogenannten Mikrosatelliten. Daher ist der Verlust des Mismatch-Repairs bei Tumoren im Vergleich zu normalem Gewebe in erster Linie durch die Ausdehnung oder Verkürzung der Mikrosatellitenregionen charakterisiert. Diese genetische Alteration wird als Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bezeichnet und ist charakteristisch für die mit dem Lynch-Syndrom assoziierten Karzinome. Die Mikrosatelliteninstabilität kann Gene beeinträchtigen, die das Zellwachstum kontrollieren. Die Häufung von Mutationen in diesen krebsassoziierten Genen bestimmen den Vorgang der Karzinogenese des Lynch-Syndroms (Abbildung 1).

Die mit dem Lynch-Syndrom assoziierten MMR-Gene sind:

- ▲ MLH1 (MutL homolog 1), lokalisiert auf dem Chromosom 3p21;
- ▲ MSH2 (MutS homolog 2), lokalisiert auf dem Chromosom 2p16;
- ▲ MSH6 (MutS homolog 6), lokalisiert auf dem Chromosom 2p16;
- ▲ PMS2 (postmeiotic segregation 2), lokalisiert auf dem Chromosom 7p22.

Klinik

Die meisten der Patienten sind asymptomatisch, bis sie die Symptome des kolorektalen Karzinoms wie gastrointestinale Blutung, Abdominalschmerzen oder eine Veränderung der Stuhlgewohnheiten zeigen.

Patienten mit Lynch-Syndrom haben ein höheres Risiko für synchrone oder metachrone CRC. Etwa 7 bis 10% der Patienten mit Lynch-Syndrom haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits ein weiteres Karzinom. 20 bis 60% entwickeln ein metachrones CRC nach der primären Resektion, sofern keine subtotale Kolektomie erfolgt ist.

Im Gegensatz zu den sporadischen Kolonkarzinomen sind die CRC beim Lynch-Syndrom überwiegend rechtsseitig lokalisiert. Die Adenom-Karzinom-Sequenz verläuft beim Lynch-Syndrom wesentlich

schneller im Vergleich zum sporadischen Karzinom (35 Monate versus 10 bis 15 Jahre). Hingegen ist das 5-Jahres-Überleben bei Lynch-Syndrom deutlich besser als beim sporadischen Pendant.

Manifestationen ausserhalb des Kolons

Die häufigste Manifestation ausserhalb des Kolons ist das Endometriumkarzinom. Das Risiko eines Endometriumkarzinoms hängt vom Muster der Mismatch-Repair-Mutation ab. Die vom Lynch-Syndrom betroffenen Menschen haben zudem ein höheres Risiko für Karzinome des Magens, der Ovarien, des Dünndarms, des hepatobiliären Systems, des Nierenbeckens und Ureters, des Hirns (Gliome) und für spezielle Hauttumore.

Amsterdam-Kriterien

Die Amsterdam-Kriterien wurden entwickelt, um Genträger des Lynch-Syndroms frühzeitig zu erfassen. Sie wurden als Amsterdam-II-Kriterien erweitert, um weitere Lynch-Syndrom-assoziierte Malignome miteinzubeziehen. Gemäss den Amsterdam-II-Kriterien sollte bei Nachfahren ein Lynch-Syndrom vermutet werden, wenn sie die nachfolgenden Kriterien erfüllen:

- ▲ Drei oder mehr Verwandte mit einem histologisch bestätigten Lynch-Syndrom-assoziierten Karzinom (CRC, Endometrium oder Dünndarm, Nierenbecken oder Ureter), wobei einer in einem erstgradigen Verwandtschaftsverhältnis zu den anderen Betroffenen steht und eine familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) ausgeschlossen ist.
- ▲ Lynch-Syndrom-assoziierte Karzinome über zwei Generationen.
- ▲ Ein oder mehrere diagnostizierte Karzinome vor dem 50. Lebensjahr.

Die Amsterdam-Kriterien folgen der leicht zu merkenden «3-2-1-Regel» (= 3 Familienmitglieder, 2 Generationen, 1 unter 50 Jahren). Die Sensitivität und Spezifität der Amsterdam-II-Kriterien für die Diagnose eines Lynch-Syndroms liegt bei 22 respektive 98% (Kasten).

Untersuchung der Mikrosatelliteninstabilität (MSI)

Die Testung der MSI am Gewebe erfolgt mittels Polymerasekettenreaktion (PCR), indem der Nachweis repetitiver Nukleotide an einem Standardfeld von DNA-Sequenzen geführt wird. Für die Diagnosestellung eines Lynch-Syndroms wird der Nachweis einer Keimbahnmutation im Mismatch-Repair- oder EPCAM-Gen gefordert (Abbildung 2).

Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)

Auch die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) ist ein familiärer Krebstyp, verantwortlich für weniger als

Kasten:

Die Amsterdam-Kriterien folgen der leicht zu merkenden «3-2-1-Regel» (= 3 Familienmitglieder, 2 Generationen, 1 unter 50 Jahren)

Amsterdam-II-Kriterien:

1. **Mindestens 3 Familienangehörige** mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom oder HNPCC-assoziiertem Karzinom (Endometrium, Dünndarm, Nierenbecken/Ureter).
2. Einer davon ist Verwandter ersten Grades der beiden anderen.
3. **Erkrankungen in mindestens 2** aufeinanderfolgenden Generationen.
4. **Mindestens 1 Patient** mit der Diagnose des kolorektalen Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr.
5. Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP).

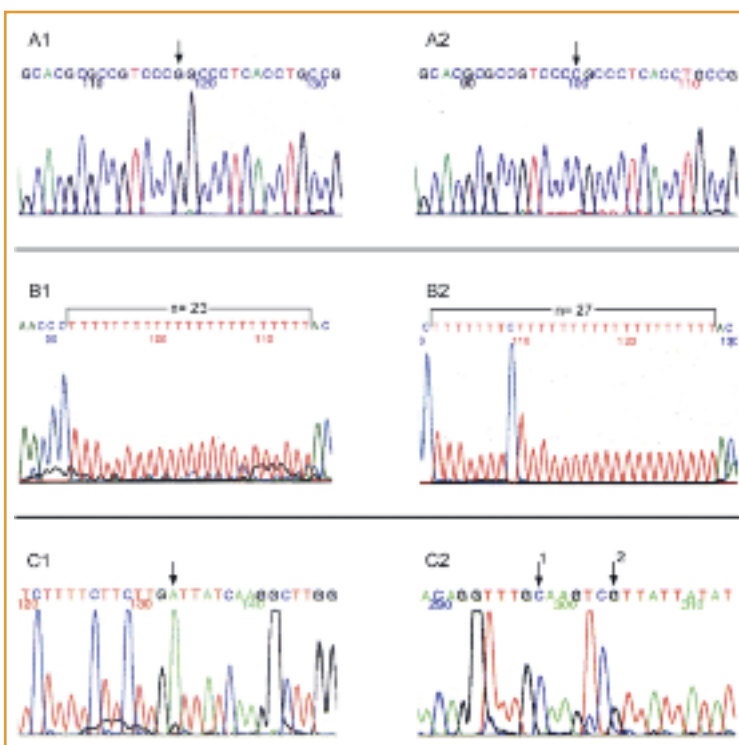


Abbildung 2: Untersuchung der Mikrosatelliteninstabilität: Für die Diagnosestellung eines Lynch-Syndroms wird der Nachweis einer Keimbahnmutation im Mismatch-Repair- oder EPCAM-Gen gefordert.

1% der CRC (Abbildung 3). Bereits im jugendlichen Alter lassen sich Hunderte bis Tausende Polypen nachweisen, wobei die ersten Symptome durchschnittlich im 16. Lebensjahr auftreten. Die ersten Karzinome entwickeln sich dann in der zweiten Lebensdekade; vor dem 50. Lebensjahr liegt die Krebswahrscheinlichkeit bereits bei nahezu 100%.

Die FAP ist eine autosomal dominante Erkrankung, die durch eine Mutation im adenomatösen Polyposis Col-(APC)-Gen verursacht wird, welche auf dem Chromosom 5q21-q22 liegt.

Der genetische Nachweis des FAP ist ein Routineverfahren und die Grundlage für die Diagnosestellung bei Patienten mit Polyposis und zum Screening der Familienangehörigen.

Die Diagnose eines FAP sollte bei jedem in Betracht gezogen werden, der im Verlauf seines Lebens mehr als 100 Adenome aufweist. Dabei ist zu bedenken, dass die attenuierten Formen des FAP auch eine deutlich geringere Adenomhäufigkeit zeigen können (4).

Hohe Risiken für weitere Malignome

Neben den Adenokarzinomen des Kolons zeigen Patienten mit FAP auch ein deutlich erhöhtes Risiko für ausserhalb des Kolons gelegene Malignome wie:

- ▲ duodenales Papillenkarzinom
- ▲ follikuläres oder papilläres Schilddrüsenkarzinom
- ▲ Hepatoblastom des Kindes
- ▲ Magenkarzinom
- ▲ ZNS-Tumore (mehrfach Medulloblastome).

Die *attenuierten Formen des FAP (AFAP)* zeigen ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko für ein CRC (nicht quantifizierbar). Ein AFAP ist charakterisiert durch weniger Adenome als beim FAP und ein durchschnittliches Alter von 54 Jahren bei der Karzindiagnose.

Zusammenfassung und Empfehlungen (5)

- ▲ *Etwa 25% der Patienten* mit kolorektalem Karzinom haben einen familiären Hintergrund für ein CRC. 3 bis 4% der Patienten mit CRC haben eines von zwei genetischen Krebsyndromen mit autosomal dominantem Erbgang: Dies betrifft das HNPCC (Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer) und die FAP (Familiäre Adenomatöse Polyposis).
- ▲ *Alle Patienten sollten systematisch vor ihrem 40. Lebensjahr* nach einer familiären Belastung mit einem kolorektalen Karzinom befragt werden, um Risikosituationen frühzeitig zu erkennen (Vorsicht bei unsicherer Vaterschaft oder Familien mit wenigen Mitgliedern).
- ▲ *Die familiäre Häufung von CRC* kommt durch die Interaktion von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen zustande, wobei Polymorphismen, die statistisch mit einer Häufung von CRC korrelieren, mit Ausnahme des HNPCC und des FAP eher schwach, inkonstant und in geringem Ausmass zum Karzinomrisiko beitragen.
- ▲ *Es gibt keine randomisierten kontrollierten Studien zum Screening* bei familiärer Belastung mit CRC. Die Screening-Empfehlungen für diese Patienten werden von Screeningergebnissen bei Patienten mit durchschnittlichem Risiko abgeleitet und durch die bekannte Biologie der familiären Krebsformen modifiziert. Das Screening sollte bei Patienten mit erhöhtem Risiko früher und intensiver durchgeführt werden (Grad-2B-Empfehlung).
- ▲ *Das Screening bei Patienten mit HNPCC und FAP* sollte mittels Kolonoskopie in engmaschigen Intervallen durchgeführt werden (jährlich).
- ▲ *Betroffene mit einer echten Familienanamnese* (d.h. erstgradiger Verwandter mit CRC oder fortgeschrittenem Adenom diagnostiziert < 60 Jahre, zwei erstgradige Verwandte mit CRC) sollten die erste Screeninguntersuchung mit 40 Jahren oder 10 Jahre vor der frühesten Diagnose des/der Ver-



Abbildung 3: Die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) ist eine autosomal dominante Erkrankung, die durch eine Mutation im adenomatösen Polyposis Col-(APC)-Gen verursacht wird.

wandten haben, und diese sollte alle 5 Jahre wiederholt werden.

- ▲ *Betroffene mit familiärer Belastung*, aber nur geringgradig erhöhtem Risiko (erstgradige Verwandter mit CRC oder fortgeschrittenem Adenom diagnostiziert > 60 Jahre) sollten wie Patienten mit durchschnittlichem Risiko (erste Kolonoskopie mit 50 Jahren) behandelt werden.
- ▲ *Patienten, deren einziges familiäres Risiko in Polypen* bei erstgradigen Verwandten besteht, bei denen ein fortgeschrittenes Adenom nicht dokumentiert ist (> 1 cm, high-grade-Dysplasie, villöse Elemente) sind wie Patienten mit durchschnittlichem Risiko (Grad 2C) zu behandeln. ▲

Dr. med. Tobias Ehmann

FMH Innere Medizin und Gastroenterologie
Chefarzt/ Departementsleiter Innere Medizin und Diagnostik
Spital Zofingen
4800 Zofingen
E-Mail: tobias.ehmann@spitalzofingen.ch

Quellen:

1. Lindor NM, Greene MH: The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90(14): 1039.
2. Ramsey SD, Yoon P, Moonesinghe R, Khoury MJ: Population-based study of the prevalence of family history of cancer: implications for cancer screening and prevention. *Genet Med.* 2006; 8(9): 571.
3. Umar A, Boland CR et al.: Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96(4): 261.
4. Grover S, Kastrinos F et al.: Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA.* 2012; 308(5): 485-492.
5. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC et al.: American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(3): 739.

Interessenkonflikte: keine.